Aus dem Hygienischen Institut der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. Selter.

Die nichtpathogene Bakterienflora menschlicher Faeces unter besonderer Berücksichtigung „atypischer Colistämme“ und des Nissleschen Coliindex.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 20. November 1937

von

Erna Elisabeth Lenz
aus Wiesbaden.

Bonn 1938.
Anton Brand, Bonn.

Gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

Referent: Professor Dr. Selter.

Korreferent: Professor Dr. Martini.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinem lieben Vater zum Andenken!

Einteilung.

Seite

I. Einleitung: Themastellung. 5

II. A. Die nichtpathogenen Darmbakterien.

1. Ihre Verteilung auf die verschiedenen Darmabschnitte. 6

2. Morphologie und Biologie der Darmbakterien außer der Coli- und „Paracoli"-Gruppe. . . . 7

3. Morphologie und Biologie der Coligruppe. Aufteilungsversuch der Paracoligruppe. 11

B. 1. Der Nisslesche Coliindex. 21

2. Eigene Untersuchungstechnik. 23

3. Auswertung des Coliindex bei selbst untersuchten Fällen. 24

III. Zusammenfassung. 29

IV. Schrifttum. 31

I. Im Vergleich zu den pathogenen Bakterien des menschlichen Darmes haben die nicht eindeutig pathogenen Formen im Laufe der Entwicklung der Bakteriologie nicht die Würdigung erfahren, die man in der Jetztzeit sich veranlaßt sieht, ihnen zuzugestehen. Wenngleich auch Coli und seine verschiedenen Variationen eine zusammenhängende Bearbeitung nur selten erfahren haben, so finden sich doch im Schrifttum eine große Anzahl von Einzelheiten, die immer wieder darauf hinweisen, daß nichtpathogene Darmbakterien, insbesondere atypische Stämme von Colibakterien bei Darmerkrankungen auftreten, für die keine andere Ursache gefunden werden kann, sodaß letzten Endes diesem vermehrten Auftreten solcher von der Normalform abweichenden nichtpathogenen Bakterien die Schuld für den Krankheitsprozeß zugewiesen werden muß. Fernerhin hat sich aber im besonderen nicht nur in dem Mengenverhältnis von typischen und atypischen Colibakterien (vollwertige und nicht vollwertige Colibakterien im Sinne Nissles, Nissleindex) eine Verschiebung dieser beiden Formen im Zusammenhang mit dem Verlauf der Krankheit bzw. mit dem Genesungsprozeß ergeben, sondern es sind auch Fälle bekannt geworden, wo harmlose Darmbewohner, z. B. Colibakterien, unter dem Einfluß bestimmter Ernährungsarten Enteritiden verursachen, also „wild“ werden. (Marx 1915). Dieser nahm an, daß durch den Genuß unreifen Obstes die Colistämme in virulente Modifikationen umgewandelt und so zu Krankheitserregern werden. Eine ähnliche Tatsache führt Menzer (1915) an, nämlich, daß im Anschluß an große Strapazen und ungenügende Ernährung Colibakterien darmpathogen werden können.

In dieser Arbeit soll versucht werden, nach einer Schilderung der anderen Darmbakterien, die Colibakterien und diejenigen Formen, die im Schrifttum unter der Bezeichnung Para-

coli- und Intermediusstämme usw. laufen, begriffsmäßig zu erfassen; denn es herrscht im Schrifttum in Bezug auf die Benennung atypischer Colistämme eine weitgehende Willkür. Das in diesem Zusammenhang wichtige Mengenverhältnis zwischen vollwertigen und nichtvollwertigen Colistämmen, im engeren Sinne, soll nach einer Darstellung der bisherigen Methodik und deren Ergebnisse an eigener Technik und an selbstuntersuchten Fällen gezeigt werden.

II. A. 1. In dem Verdauungstrakt herrschen einerseits durch die Verschiedenheit der Speisen, andererseits durch die in den einzelnen Darmabschnitten verschiedene Wasserstoffionenkonzentration so unterschiedlich günstige Wachstumsbedingungen, daß in jedem einzelnen Darmteil eine große Menge von Bakterienarten die für sie speziell optimalen Lebensbedingungen finden. Im Munde findet sich mit Ausnahme in den Zahnlücken und in den Buchten der Tonsillen eine aerobe Bakterienflora, die sich normalerweise nur aus Kokken der verschiedenen Arten zusammensetzt. Wenn im Magen normale Säurenverhältnisse herrschen, werden die meisten mit der Nahrung eingeführten Bakterien abgetötet, sofern nicht die Art der Speisen, in denen sie vorhanden sind, dies verhindert. Sobald die Nahrung den Zwölffingerdarm erreicht, nimmt die Säurekonzentration ab und läßt von hier an das Wachstum von Bakterien zu. Im allgemeinen ist die Anzahl der Keime hier aber auch nur gering. Selbst die unmittelbare Zuführung größerer Bakterienmengen in das Duodenum nach Laparotomie ändert daran nichts. Die Art der jeweiligen Spaltung der verschiedenen Eiweißstoffe und Kohlehydrate übt von nun an in den weiter unten liegenden Partien den Haupteinfluß auf Menge und Zusammensetzung der einzelnen Formen aus. Hier, im unteren Teil des Dünndarmes, treten außer Coli- und Aerogenesbakterien vor allem Streptokokken der Lacticusgruppe (Kruse) — Enterokokken — auf. Wenn nun der Darminhalt weiter den Darm passiert, und so die oben vorhandene Masse der grampositiven Bakterien mit sich

führt, so zeigt es sich doch bald, daß diese in ihrem neuen Lebensraum von den hier spezialisierten Formen überwuchert und schließlich verdrängt wird. Im Dickdarm entfaltet sich die Flora der gramnegativen Bazillen und nimmt so überhand, daß schließlich ein Fünftel bis ein Sechstel der Trockensubstanz des Kotes in der Hauptsache aus ihnen besteht. Durch die Wasserresorption im Dickdarm und besonders im Rektum kommt es dazu, daß ein großer Teil der mit dem Kote ausgeschiedenen Bakterien — Park und Williams (1925) geben an, daß es sich hierbei um mehr als die Hälfte handelt — abgetötet sind.

Ein Überblick über die in so mannigfacher Form in dem Darm vorhandenen standortgebundenen Bakterien ergibt sich aus folgender Gruppierung:

2. I. Kokken: Enterokokken.

II. Nichtsporenbildende Stäbchen.
Aerobe
1. Grampositive: Bac. Bifidus, Bac. acidophilus.
2. Gramnegative: Bakt. cloacae, Bac. fluorescens, Bac. pyocyaneus, Bac. proteus, Bac. lactis aerogenes, Bacillen der Coligruppe, Bac. faecalis alcalignes.

III. Sporenbildende Stäbchen:
1. Aerobe: Bac. subtilis, Bac. mesentericus, Bac. mycoides.
2. Anaerobe: Bac. putrificus, Bac. Amylobakter, Bac. tetani, Bac. phlegmone emphysematosae.

I. Kokken.

Die in einem gesunden Verdauungstraktus vorkommenden Streptokokken werden als Enterokokken bezeichnet. Sie stellen grampositive, ovale, lanzettförmige Kokken dar und liegen gewöhnlich paarweise oder in Ketten zusammen. Sie neigen sehr zu Variationen in der Form und sind oft mit kurzen Stäbchen leicht zu verwechseln. Gelatine wird nicht

verflüssigt, es besteht eine auffallende Resistenz gegenüber höheren Temperaturen. Gewöhnlich wird Milchzucker und Mannit gespalten; und sehr häufig Milch koaguliert. Sie können gelegentlich pathogen werden und Appendicitis, Cholecystitis, Pyelitis usw. verursachen. Auf der Blutplatte wachsen sie in kleinen grauweißen Kolonien mit schmalem schwärzlichgrauem Hof; sie zeigen erhebliche Galleresistenz und spalten Aesculin. Ihre systematische Stellung ist bis heute noch nicht endgültig geklärt, insbesondere nicht, ob es sich hier um eine konstante Gruppe handelt oder ob sie nur eine dem Darme angepaßte Modifikation des Streptococcus lacticus darstellen.

II. Nichtsporenbildende Stäbchen.

Der Bac. bifidus ist ein schlankes, etwas unregelmäßiges, oft gekrümmtes Stäbchen, das namentlich in Reinkulturen oft geweihartige Verzweigungen bildet. Er wächst nur bei völligem Abschluß des Sauerstoffes und zwar am besten in Traubenzuckeragar. Gas wird dabei nicht aus Traubenzucker gebildet, wohl aber Säure. Am zahlreichsten kommt er im Säuglingsstuhl vor. In der Darmflora herrscht er nur solange vor, solange die Nahrung zuckerreich und eiweißarm bleibt, sonst wird er durch das Bakterium Coli verdrängt.

Der Bac. acidophilus ist unbeweglich, grampositiv, wächst aerob und anaerob, am besten bei 37°. Auf zuckerhaltigen Nährmedien bildet er reichlich Säure, kein Gas und kein Indol. Gelatine wird nicht verflüssigt, Milch nicht koaguliert. Er kommt stets im Kote des Menschen und der Tiere vor, in dem von Säuglingen auch bei Brustmilchnahrung, allerdings in geringerer Menge als der Bac. bifidus.

Das Bakt. cloacae ist ein Bewohner des Darmes, peritrisch begeißelt. Es zeichnet sich durch mäßiges Verflüssigungsvermögen in Gelatine und durch reichliche Entwicklung von Kohlensäure aus Traubenzucker vor dem Colibazillus aus. Milchzucker wird gespalten. Es bildet im

Gärkolben mehr Kohlensäure als Wasserstoff, der Coli- und Aerogenesbazillus umgekehrt mehr Wasserstoff als Kohlensäure.

Der Bac. fluorescens bildet teils plumpe, teils schlanke Stäbchen mit Geißeln ist gramnegativ und koaguliert Milch im Gegensatz zu Pyocyaneus nie. Die Indolbildung ist gering, Gelatine wird im allgemeinen verflüssigt; er bildet einen gelbgrünen Farbstoff, der kein Pyocyanin enthält.

Der Bac. Pyocyaneus wird bei Durchfällen und auch sonst im Stuhl gefunden. Er bildet schlanke, zierliche Stäbchen mit einer endständigen Geißel, ist gramnegativ, verflüssigt Gelatine, koaguliert Milch und bildet einen blaugrünen Farbstoff, der im Gegensatz zu Bac. fluorescens als Farbkomponente Pyocyanin enthält.

Der Bac. proteus ist ein schlankes, gramnegatives Stäbchen mit zahlreichen peritrischen Geißeln. Gelatine wird verflüssigt, Milch koaguliert, die Eiweißkörper werden faulig zersetzt. Er bildet reichlich H_2S und Indol. Aus Trauben- und Rohrzucker wird Gas gebildet, dagegen nicht aus Milchzucker.

Der Bac. lactis aerogenes kommt zusammen mit dem Colibazillus im Säuglings- und Erwachsenenstuhl vor. Er ist ein unbewegliches, gramnegatives, aerob wachsendes kurzes Stäbchen mit Kapsel; er bildet schleimige Kolonien, die Indolbildung fehlt ihm. Trauben- und Milchzucker werden von ihm in Gas und Säure vergärt, und zwar entwickelt er in traubenzuckerhaltigen Medien mehr Gas als das Bact. Coli; CO_2 + H in gleicher Menge. Im Unterschied zu Coli bildet er in Traubenzuckerbouillon Methyl-Acethyl-Carbinol (Voges-Proskauersche Reaktion) und gibt eine negative Methylrotreaktion nach Clark und Lubs. Er wächst in synthetischen Nährböden, die als einzige C-Quelle Zitrat und als einzige N-Quelle Harnsäure enthalten.

Auf die Bazillen der Coligruppe wird später näher eingegangen.

Der Bac. faecalis alcaligenes bildet kein Indol, vergärt keine Kohlehydrate in Gas und Säure und verflüssigt keine Gelatine. Die Lackmusmolke wird von ihm blau gefärbt unter Bildung einer Kahmhaut.

III. Sporenbildende Stäbchen.

Der Bac. subtilis ist ein kurzes, grampositives, bewegliches Stäbchen, das oft in Kettenverbänden vorkommt. Gelatine wird von ihm verflüssigt. Auf der Agarplatte bildet er unregelmäßig geformte Kolonien, am Rande gewundene und gelockte Fäden. Bouillon wird von ihm getrübt.

Der Bac. mesentericus ist ein schlankes Stäbchen, deutlich größer als subtilis. Er bildet leicht rundlich-ovale Sporen, ist beweglich und grampositiv. Gelatine wird von ihm verflüssigt, auf der Agarplatte bildet er uncharakteristische graue Auflagen. Bouillon wird getrübt, Indol gebildet.

Bac. mycoides ist zum größten Teil unbeweglich. Die Zellen sind nur breiter und eckiger als beim Bac. mesentericus.

Der Bac. putrificus greift als Fäulniserreger Eiweiß an, dagegen Kohlehydrate nicht. Er erzeugt kein Indol, ist ein schlankes, grampositives Stäbchen und hat lebhaft bewegliche Geißeln. In Lebermilch zeigt er keine Gerinnung. Über die Frage der Pathogenität herrschen noch Zweifel.

Der Bac. amylobakter ist ein deutlich bewegliches Stäbchen, das zur Kettenbildung neigt und leicht Sporen bildet. Der Bazillus löst Zellulose; Gelatine wird nicht von ihm verflüssigt, in Lebermilch findet keine Gerinnung statt, dagegen vergärt er sehr leicht Kohlehydrate.

Der Bac. tetani hat schlanke, fädige Gestalt, ist grampositiv und durch zahlreiche seitenständige Geißeln beweglich. Er besitzt kugelige, endständige Sporen, die gegen Hitze sehr ungleich resistent sind. In Lebermilch keine Gerinnung, sondern sofort Proteolyse. Er gehört zu den pathogenen Anaeroben und kommt verhältnismäßig selten vor.

Der Bac. phlegmones emphysematosae, auch Fränkelscher Bazillus genannt, ist der klassische Erreger des Gasbrandes. Er ist ein unbewegliches dickes und plumpes Stäbchen, das Sporen bildet. Die Kohlehydrate werden sehr leicht vergoren, und die Milch koaguliert. Im lebenden Körper ist die Gasbildung und der Buttersäuregeruch das Kennzeichnende für den Bazillus.

3. Wenn man die Coliforschung von ihren Anfängen an verfolgt, so kann man feststellen, daß eigentlich bis auf den heutigen Tag noch keine endgültige Klassifizierung sich durchgesetzt hat, die allen Anforderungen, die an eine biologische Systematik zu stellen sind, gewachsen ist.

Escherich (1885) hatte gelegentlich seiner Studien über die akute Enteritis der Säuglinge als erster das Bact. Coli commune (commune, weil es sowohl beim Kind als beim Erwachsenen vorkommt und nicht im Sinne von „allgemein") im Darminhalt der Kinder beschrieben. Es stellt einen regelmäßigen Bewohner des Darmes dar, ist beweglich, gramnegativ, koaguliert Milch und vergärt Milchzucker und Glukose unter Bildung von Gas und Säure. Kitasato (1889) fand außerdem, daß das Bact. Coli aus eiweißhaltigen Substraten Indol bilden kann im Gegensatz zu der Typhusgruppe. Escherich sprach sich in den nächsten Jahren darüber aus, daß vermutlich Bact. Coli in weitere Arten bzw. Unterarten getrennt werden könne. Er charakterisierte (1886) das Bact. Coli commune folgendermaßen: „Es ist ein plumpes, gerades Stäbchen mit abgerundeten Enden, welches sich nicht selten der Kokkenform nähert, sporenlos, gramnegativ und beweglich ist, also mit Geißeln und zwar in geringer Zahl versehen ist, Gelatine nicht verflüssigt, in der Tiefe der Gelatine bräunliche, an der Oberfläche weinblattartige, bläulichweiße, oft irisierende Kolonien zeigt. Auf Kartoffeln bildet es bei 37° C einen saftigen, gelblichen, nach einigen Tagen sich leicht bräunenden Kulturrasen. Es bringt Milch nach ein bis zwei Tage dauernder Bebrütung zur Gerinnung, bildet

in Peptonwasser Indol und zerlegt Milch und Traubenzucker unter Säure- und Gasbildung". Im Jahre 1893 fanden Gilbert und Lion bei ihren Untersuchungen bedeutende Verschiedenartigkeiten unter den einzelnen Colistämmen. Sie stellten ihre Untersuchungen auf der Petrischen Gelatineplatte an und isolierten die typischen Colikolonien, die sich nach Gram entfärbten. Sie untersuchten dieselben weiter auf Beweglichkeit, Milchzuckervergärung, Milchkoagulation und Indolbildung und fanden:

1. Bewegliche Bakt.	2. Unbewegliche Bakt., die entweder:
a) sehr bewegliche, die Milch koagulieren, Milchzucker vergären; Indolreaktion entweder vorhanden oder fehlend.	a) Milchzucker vergären, Milch koagulieren und die wieder darstellen können:
b) wenig bewegliche, die sich verteilen auf:	1. verschiedenartige Bakterien mit dicken Kolonien, Indolbildner oder nicht.
1. solche, die Milchzucker vergären, Milch koagulieren, Indol bilden oder nicht;	2. Verschiedenartige Bakterien mit dünnen Kolonien, Indolbildner oder nicht.
2. solche, die Milchzucker nicht vergären, Milch nicht koagulieren, eine Indolreaktion geben.	b) Schließlich solche Bakterien, welche Milchzucker nicht vergären, Milch nicht koagulieren und keine Indolreaktion geben.

Aus dieser Aufstellung ersieht man, wie wenig die zur damaligen Zeit üblichen Unterscheidungsmethoden eine wirkliche Differenzierung der Keime, insbesondere eine klare Herausstellung der Coligruppe gewährleisten.

Holst (1891) wies bei einer Gastroenteritis in der Milz ein dem Bact. Coli ähnliches Bakterium nach, welches Milchzucker vergärte, Indol bildete, aber keine Milch koagulierte. Im Jahre 1894 veröffentlichten Tavel und Lanz ihre Untersuchungsergebnisse über das Bact. Coli, und zwar waren von 30 Colistämmen 17 beweglich und von 31 koagulierten 7 die Milch nicht. Bei 3 Bakterien fand keine Zuckervergärung statt. Germano und Maurea fanden bei 100 verschie-

denen Kulturen 12 reine Typhusstämme und 88 typhusähnliche Mikroorganismen. Unter den letzteren stellten sie 30 verschiedene Arten fest, bei denen 3 Arten am häufigsten vertreten waren. Erstens: die Mikroben waren beweglich, koagulierten die Milch, gaben Indolreaktion und bildeten aus Rohr- und Traubenzucker Säure und Gas. Zweitens: diese Art vergärte Milchzucker nicht. Drittens: diese koagulierten die Milch nicht. Im Jahre 1896 untersuchte Ehrenfest die Darmbakterien und fand unter den Colibazillen 4 verschiedene Arten:

Un- oder Beweglichkeit	Milchzucker-Vergärung	Traubenz.-Vergärung	Milchkoagulation	Indolbildung
1. unbeweglich	+	+	+	+
2. „	+	+	+	—
3. „	+	+	—	+
4. beweglich	+	+	+	+

Refik (1895) trennte die im Wasser lebenden Colibakterien in 5 Gruppen:

	Milchzucker-Vergärung	Milchkoagulation	Indolbildung	Beweglichkeit
1.	+	+	—	+
2.	+	—	+	+
3.	+	—	—	+
4.	—	+	—	+
5.	—	—	—	+

Gilbert (1895) hob in seinen Arbeiten die Vielgestaltigkeit in der Coligruppe hervor und schlug vor, nur die Bakterien zur Gruppe des „Bact. Coli commune zu zählen, welche die typischen Eigenschaften aufwiesen und alle anderen unter dem Sammelbegriff „Paracolibazillen“ zu vereinigen, welchen er trennte in:

1. Unbewegliche Bakterien mit dicken oder dünnen Kolonien.

2. Bewegliche Bakterien, die kein Indol bilden.
3. Bewegliche Bakterien, die keinen Milchzucker vergären.
4. Unbewegliche Bakterien, die kein Indol bilden.
5. Unbewegliche Bakterien, die kein Indol bilden und keinen Milchzucker vergären.

Durch die Schaffung der Paracoligruppe, die nach den von Gilbert angegebenen Merkmalen einerseits Coliarten — wobei Coli commune Escherich als Typ für die Gattung Coli anzusehen ist — enthält, andererseits aber genügend Spielraum läßt, um Angehörige anderer Bakteriengattungen, z. B. auch Gelatineverflüssigern, einzufügen, hat sich in der Bakteriologie der Darmflora ein großer Widerspruch ergeben.

Durham (1901) gab folgendes Schema für eine Einteilung der Coligruppe. Die in ihren anderen Eigenschaften zu den Coligruppen gehörenden Keime teilte er ein:

1. Traubenzucker spaltend, Milchzucker nichtspaltend = Paracoli.
2. Traubenzucker + Milchzucker spaltend, nicht Rohrzucker spaltend = Gruppe des Bact. Coli commune.
3. Traubenzucker + Milchzucker + Rohrzucker werden gespalten = Gruppe des Bact. Coli communior. Das Bact. Coli communior ist nach den Untersuchungen von Durham der häufigste Darmsaprophyt.

Auch Durham läßt durch diese Diagnose die Möglichkeit zu, in Wirklichkeit in ihren Eigenschaften grundlegend verschiedene Arten in die Paracoligruppe zusammenzufassen.

Massini (1907) stellte an einem Bakterium der Typhus-Coligruppe, das man aus dem Stuhl eines an kurzer, fieberloser Gastroenteritis leidenden Patienten gezüchtet hatte, folgendes fest: Auf Endoagar wuchs das Bakterium farblos, rötete sich aber bald etwas. Am dritten Tage entstanden in den weiterwachsenden Kolonien kleine, stecknadelkopfgroße Knötchen, welche zuerst gelblich-weiß waren, bald aber dunkelrot wurden. Verimpfte man solche weißen Kolonien in den ersten 24 Stunden auf Milchzucker enthaltende Platten, so

entstanden nur weiße Kolonien, von denen ein Teil sich nach 24 Stunden auch wieder rötete. Bei Abimpfung nach 24 Stunden entstanden weiße und rote Kolonien. Dieses Bakterium, das er Bact. Coli mutabile nannte, sah wie das typische Bact. Coli commune aus, war gramnegativ, unbeweglich, zeigte in Bouillon Trübung, koagulierte die Milch und rötete Lackmus schwach. In „Milchzucker hohe Schicht" fand Gasbildung statt. Gelatine wurde nicht verflüssigt. Indolbildung konnte man nicht nachweisen. Ob dieser Colibazillus die Ursache dieser Erkrankung war, ließ sich nicht feststellen.

Es handelt sich damit hier um einen der eigentlichen Coligruppe zugehörigen Keim.

György (1920) hatte 52 coliähnliche Bakterienstämme untersucht, die er als Paracoli ansah und in 13 Gruppen aufteilte. Diese Stämme verflüssigten keine Gelatine und spalteten Laktose nicht.

Leider wurde nicht die Beobachtungsdauer bei der Prüfung auf Laktosespaltungsvermögen angegeben, was dazu führt, daß es sich nicht mit Sicherheit feststellen läßt, inwieweit es sich bei diesen Gruppen, die in der Überzahl Indol bildeten, um echte Coli handelt, die erst nach verhältnismäßig langer Bebrütungsdauer Laktose zu spalten vermögen. Für den Fall, daß in der Tat den von György beobachteten Stämmen die Fähigkeit fehlt, Laktose zu spalten, so wären sie auf Grund ihrer Fähigkeit, Indol zu bilden, in die Salmonella asiatica-Gruppe Cast. Chal. einzuordnen.

Die erste umfassende, einer kritischen Betrachtung standhaltende Bearbeitung der gesamten eigentlichen Coligruppe ist Castellani und Chalmers (1920) zu verdanken. Als Charakteristika für das Genus Escherichia (= Coli) gaben sie an: gramnegatives Stäbchen, ohne Sporen, ohne Kapsel, ohne Polkörperchen, keine Gelatineverflüssigung, Spaltung von Glukose und Laktose in Gas und Säure, Milch wird nicht koaguliert. Die übrige Einteilung erfolgt unter Berücksichtigung

der Indolbildung, des Verhaltens gegenüber Saccharose, Salizin usw.; im ganzen gaben sie 18 echte Coliarten an.

Bergey (1923) gab als weiteres Merkmal für die Gattung „Escherichia“ eine negative Voges-Proskauersche Reaktion an, wodurch sich eine Abtrennung von den Angehörigen der Aerogenesgruppe leicht ermöglichen läßt.

Adam (1923) prägte für eine bestimmte Gruppe von Colibakterien die Bezeichnung „Dyspepsie-Coli“. Im Gegensatz zu den Normalcoli entwickelten sich bei ihnen Knopfkolonien, die aber auf zuckerhaltigen Nährböden gediehen. Die Farbe der Kolonie war nicht so grau und der Geruch aromatischer als bei den normalen Colibakterien. Die Dyspepsie-Coli konnten größtenteils auch Saccharose vergären. Der größte Unterschied zwischen beiden bestand im Gär- und Fäulnisvermögen. Die Dyspepsie-Coli vergärten die Kohlehydrate rascher und bildeten stärker Gas als die Normalcoli, außerdem war die Beweglichkeit stärker und die Agglutination fand früher statt. Hinsichtlich der Mutationsfrage versuchte man durch Ernährung, Hunger und Tierpassagen die eine Form in die andere überzuführen.

Moro nahm an, daß unter besonders günstigen Vegetationsbedingungen eine Mutation des Bact. Coli bei der endogenen Infektion stattfinden könne.

Die angegebenen Merkmale, die im wesentlichen quantitativen und nicht qualitativen Charakter tragen, lassen sich nicht einfügen in ein System der Coligruppe, wenn man das Spaltungsvermögen, verschiedenen Kohlehydraten gegenüber, heranzieht.

Standfuß (1929) stellte gelegentlich der bakteriologischen Fleischuntersuchung öfter fest, daß auf Endo-, Drigalski-, Gassner-Platten Lackmusmolke, Barsiekow I (= Traubenzucker-Nutrose-Lösung) und Barsiekow II (= Milchzucker-Nutrose-Lösung) Bakterien „zunächst wie Fleischvergifter wuchsen, nach einigen Tagen aber Colieigenschaften annahmen.“ Die Säurebildung begann in der Mitte der Kolonie; es lag also

eine verspätet eintretende Vergärungsfähigkeit von Milchzucker vor. Mit diesem Verhalten auf den bunten Platten ging auch das Wachstum in der Barsiekow II-Lösung einher. Hier trat nach wenigen Tagen Rötung auf, die allmählich stärker wurde, aber nicht so stark wie beim Colibazillus war. Die Lackmusmolke schlug bei den meisten dieser Stämme nicht um, sondern blieb dauernd rot. Manchmal kam es zu einem Umschlag in blau und wieder Rückschlag zu rot. Ließ man die Keime auf den bunten Platten bei Zimmertemperatur länger stehen, so wuchsen große, „schleimig-glänzende Kolonien", die sich besonders auf der Gassnerplatte türkisblau färbten. Außer diesen Bakterien fand Standfuß aber noch viele Abarten, die sich auf den bunten Platten dauernd wie Fleischvergifter verhielten, also keinen Milchzucker spalteten. Sie waren meist inagglutinabel, griffen Saccharose an oder bildeten Indol, oft auch beides. Die Wichtigkeit der Saccharose zur Trennung der oben erwähnten Stämme von den Fleischvergiftern, die Saccharose nicht vergären, betonte besonders Januschke. Hinsichtlich der Pathogenität beurteilte er diese Übergangsstämme genau wie den Colibazillus und erklärte sie erst für pathogen, wenn sie besonders gehäuft vorkamen.

Standfuß schlug für diese Gruppe von Bakterien, die gewissermaßen zwischen den Coli- und Paratyphus-Enteritidisbakterien (= Fleischvergiftergruppe) standen, den Namen „Intermedius-Gruppe" vor. Er fand die Bezeichnung „Bakterium Coli imperfectum" deshalb nicht treffend, weil in diesen Keimen „eher eine Überstufung der Colibakterien zu den Fleischvergiftern hin als eine Vorstufe der Colibakterien zu vermuten sein dürfte".

Venske (1933/34) unterschied die Intermedius-Gruppe von den Fleischvergiftern folgendermaßen:

1. Vergärung von Saccharose;
2. Indolbildung;
3. herabgesetzte Milchzuckervergärung.

Je nach dem Vorhandensein einer oder mehrerer dieser Eigenschaften konnte er 5 verschiedene Typen unterscheiden.

Yasuda (1932) konnte gelegentlich aus der Galle eines Patienten ein Bakterium isolieren, das nach seinen kulturellen Eigenschaften zu einer Unterart der Paracoli-Bakterien gehörte. Besonders charakteristisch war die Bildung schleimiger Kolonien, und er bezeichnete sie daher als schleimbildende Paracoli. Diese Eigentümlichkeit ging trotz zahlreicher Überimpfungen nicht verloren. Die biologische Differenzierung gelang dem Verfasser sehr schnell. Die Agglutinationsmethode war durch die Schleimbildung sehr erschwert. Dieses schleimbildende Paracoli-Bakterium hatte mit den gewöhnlichen Kapselbakterien keine biologischen Eigenschaften gemeinsam. Da mir die Originalliteratur nicht zur Verfügung stand, kann ich keine näheren Angaben über die Einzelheiten der biologischen Differenzierung geben.

In diesem Zusammenhang ist es erwähnenswert, daß eine experimentelle Umwandlung von glattwachsenden Colibakterien in die schleimig wachsende Form, durch Bakteriophageneinwirkung gelungen ist. (Sonnenschein, 1934).

Kristensen, Boylén und Kjaer (1935) bearbeiteten 1004 Bakterienstämme aus Stuhl und Urin, die sie als „Paracoli“ bezeichneten und denen sie eine Zwischenstellung zwischen den Colibazillen und der Paratyphusgruppe einräumten. Die untersuchten Stämme mußten folgenden Forderungen genügen: Es sollen gramnegative Stäbchen sein, die auf festen Laktosenährböden (mit Bromthymolblau als Indikator) blau wachsen, in Glukose und Mannit Säure bilden und nicht ohne weiteres in die Paratyphusgruppe eingereiht werden können.

Auf Grund der verschiedenen biochemischen Eigenschaftea wurden 131 Typen aufgestellt. Die speziellen Reaktionen zur Abtrennung der Aerogenesgruppe (Voges-Proskauersche Reaktion und Methylrotprobe nach Clark und Lubs) wurden nicht durchgeführt. Ebenso wurden nicht die gelatineverflüssigenden Stämme ausgeschaltet. Da aber jeweils von den

Verfassern Angaben über die Gelatineverflüssigung gemacht wurden, so läßt es sich unschwer nachweisen, daß echte Proteus- und Cloakenbazillen als Paracoli angesehen wurden. Es dürfte dies ein genügender Beweis für die Unlogik sein, die sich durch die Weiterausdehnung des Begriffes „Paracoli" ergeben hat. Anderseits wurden aber von den Verfassern auch verspätet Laktose vergärende Stämme, die damit nicht vollwertige Colistämme darstellen, sonst aber alle typischen Eigenschaften der Colibazillen besitzen, zur Paracoligruppe gerechnet. So zeigt gerade diese Arbeit in überzeugender Weise, wie abwegig es ist, den Begriff „Paracoli" oder „atypische Colistämme" überhaupt zu benutzen.

Zur Ergänzung sei die Arbeit von Oesterle erwähnt, der im Jahre 1935 einen interessanten Coli-Gelbkeim erhielt, welcher im Vergleich zum Bact. typhi flavum folgende Unterschiede ergab: Im Vordergrund stand die intensive Gasbildung aus Trauben- und Milchzucker; Neutralrotagar wurde unter Gasbildung reduziert. Das Bact. Coli flavum entwickelte reichlich Indol und verflüssigte während dreiwöchentlicher Beobachtung niemals die Gelatine. Diese grundlegenden Unterschiede zum Bact. typhi flavum wurden sehr oft überprüft und blieben immer unverändert. Aus diesem Flavusstamm konnte Oesterle trotz vieler Überimpfungen auf Schrägagar keine farblosen oder gar Typhusbazillen züchten. Dieser beschriebene Gelbkeim war in seinen biologischen Eigenschaften ein echtes Bact. Coli und wurde, weil er auf gewöhnlichem Agar gelbbraune Farbstoffbiildung zeigte, Bact. coli flavum genannt. Im Schrifttum konnte Oesterle jedoch kein echtes Bact. Coli finden, das gelben Farbstoff bildete.

Haupt (1936) gab für das Genus Escherichia folgende Definition: Stäbchenbakterien, ohne Sporen, gramnegativ, Geisseln, wenn vorhanden, peritrisch angeordnet; Alkalibildung auf gewöhnlichem zuckerfreien Fleischextraktpeptonnährboden. Keine Gelatineverflüssigung. Glukose und Laktose werden in Gas und Säure zerlegt, wobei gleiche Mengen Kohlensäure

und Wasserstoff gebildet werden, und die gebildete Säure späterhin nicht bis zum Neutralpunkt abgestumpft wird. Voges-Proskauersche Reaktion negativ. Zitrat kann als alleinige C-Quelle und Harnsäure als alleinige N-Quelle nicht verwendet werden.

Die wichtigsten Coliarten unterscheiden sich nach Haupt folgendermaßen:

Bact. Coli commune (Escherich 1886) vermag außer den schon erwähnten Zuckerarten Glukose und Laktose folgende andere zu spalten: Laevulose, Galaktose, Arabinose, Maltose, Raffinose, Salizin, Mannit, Dulzit, Sorbit, Dextrin. Nicht gespalten wird: Saccharose und Adonit.

Bact. acidi lactici (Zopf 1885) entspricht in seinem Vermögen, Kohlehydrate zu spalten, dem Bact. Coli commune, vermag aber nicht Salizin und Dulzit, dagegen aber Adonit zu vergären.

Bact. Coli communior (Durham 1901) vermag im Gegensatz zum Bact. Coli commune Saccharose zu zerlegen.

Außer diesen wichtigsten Arten führte Haupt weitere 13 Arten bzw. Unterarten der oben genannten an.

Aus diesen Arbeiten über Bazillen der Coligruppe im weitesten Sinne unter Einschluß der sogenannten atypischen Stämme der Paracoli- und der Intermediusgruppe, ergibt sich die Notwendigkeit einer Trennung. Zwischen den Angehörigen der Gattung Coli (Escherichia) zusammen mit den verspätet Laktose vergärenden Stämmen (= nicht vollwertige Coli) einerseits und den sogenannten atypischen Stämmen (die keine Laktose vergären) der Paracoli- und Intermediusgruppe anderseits muß scharf unterschieden werden. Es wird sich als notwendig erweisen, daß Stämme dieser letzteren Gruppen nach wiederholten Untersuchungen auf ihr Laktosespaltungsvermögen über längere Zeit hin und unter Zuhilfenahme ihres Verhaltens gegenüber Gelatine und synthetischen Nährböden (Zitrat als einzige C-Quelle und Harnsäure als einzige N-Quelle) in die Gattungen eingereiht werden, denen sie unter kritischer Beurteilung ihrer biochemischen Eigenschaften angehören. Beson-

ders der Begriff „Paracoli“ entbehrt, wie bei den einzelnen Arbeiten eingehend ausgeführt ist, jeglicher Daseinsberechtigung.

B. 1. Der Nisslesche Coliindex.

Die bisher besprochenen Arbeiten befaßten sich (mit Ausnahme derjenigen von Adam) fast ausschließlich mit dem kulturellen Verhalten im Sinne der bakteriologischen Systematik, ohne auf die Bedeutung für den Wirtsorganismus einzugehen. Es ist das Verdienst von Nissle, in dieser Beziehung eingehende Untersuchungen vorgenommen zu haben.

Nissle (1929) erkannte bei seinen therapeutischen Versuchen, daß die Ansiedlung fremder pathogener Keime im Darm nur dann möglich ist, wenn ein Colistamm vorhanden ist, der kaum leistungsfähig ist. Die wertvollen antagonistischen Colistämme (= Colibazillen, die alle typischen Eigenschaften aufweisen) waren sehr selten anzutreffen. Zur exakteren Messung der antagonistischen Leistungsfähigkeit gab er folgende Methoden an: Aus einer Typhusbouillonkultur wird eine Reihe ungefähr gleichgefüllter Bouillonröhrchen verimpft (je eine gleichmäßig gefüllte Oese). Nach 7stündigem Wachstum bei 37° wird in die Röhrchen je einer der zu prüfenden Colistämme übertragen (je eine Oese aus Bouillonkultur). Entsprechend werden Kontrollen mit einem bekannten hochwertigen und mit einem minderwertigen Colistamm angesetzt (zweckmäßig ist es, von jeder Stuhlaussaat zwei Colikolonien zum Versuch zu benutzen). Die Mischkulturen bleiben 14 Stunden im Brutschrank. Dann wird von jeder eine Oese auf eine große Endoplatte gebracht und mit Glasspatel verteilt. Am nächsten Tage wird in die Partien der Platten, in welchen Coli- und Typhuskolonien räumlich getrennt sind, ihr Verhältnis zueinander bestimmt und auf 100 Colikolonien berechnet. Diesen Wert nennt Nissle den „Coliindex“. Mit dieser Methode wurden die Colirassen zahlreicher Darmgesunder und Darmkranker geprüft. Es ergab sich, daß antagonistisch hochwertige Colibakterien nur recht selten anzutreffen sind; zu den

minderwertigen gehören diejenigen, welche man bei chronischer Ruhr, Fäulnisdyspepsie, perniziöser Anämie beobachtet. Einer der hochwertigsten Stämme rührte von einem Kriegsteilnehmer her, welcher in stark verseuchter Gegend im Gegensatz zu seinen Kameraden nie darmkrank gewesen war. Nissle benutzte daher derartige antagonistische Colistämme zur Therapie. Er übertrug sie auf Agarplatten, deren Belag in einer sterilen Fettmasse aufgeschwemmt und in darmlösliche Gelatinekapseln gefüllt wurde. Dieses Präparat führt den Namen „Mutaflor".

Beim Nachweis der Dysbakterie fand Nissle (1932) auf der Endoplatte vier verschiedene Kolonietypen von Säurebildnern der Coligruppe:

1. Normale, deutlich gerötete, durchscheinende Formen;
2. Schwachgerötete, himbeerfarbene, fast durchsichtige Formen;
3. Normalgerötete, schwach durchscheinende, deutlich trübe Formen;
4. Große, dunkelrote, gänzlich undurchsichtige Formen.

Makowsky (1937) versuchte nun, diese vier Kolonietypen der Coligruppe auf Grund einer großen Zahl von Stuhluntersuchungen auch in ihrer antagonistischen Leistungsfähigkeit in der aufgestellten Reihenfolge nach der Methode der Coliindexbestimmung (Nissle) zu bestätigen. Bei der Auswahl der Stuhlproben wurde darauf geachtet, alle Arten von Darmerkrankungen und alle Lebensalter zu berücksichtigen und so ein für die Praxis der täglichen Untersuchungen vollständiges Bild zu erhalten. Unter verschiedenen Colitypen derselben Stuhlprobe war Typ 1 antagonistisch stets am stärksten. Typ 2 wurde infolge seiner Seltenheit nur einmal beobachtet. Die Typen 3 und 4 folgten in weitem Abstande; sie standen sich nach ihrer funktionellen Verwandtschaft und nach ihrem antagonistischen Wert sehr nahe. Ergänzend zu früheren Untersuchungen Nissles kann also gesagt werden, daß lediglich Typ 1 eventuell noch Typ 2, als normale hochwertige Colibakterien

anzusprechen sind, während die Typen 3 und 4 als zweitklassig angesehen werden müssen.

2. Die Untersuchungen von Nissle und seinen Mitarbeitern waren nicht ohne weiteres in die Versuche zur Colisystematik einzuordnen, da sie nur einseitig vom klinischen Standpunkt ausgingen. Ich habe daher versucht, die Nissleschc Methodik an einigen Patienten nachzuprüfen. Es stellte sich jedoch bald heraus, daß auf der Endoplatte eine sichere Unterscheidung der Nissleschen Typen nicht möglich war. Infolgedessen wurde zunächst einmal lediglich ein Index in der Form bestimmt, daß auf der Endoplatte nach 24 Stunden farblos wachsende Kolonien im Verhältnis zu typischen fuchsinglanzbildenden Colibazillen bestimmt wurden. Die Technik war folgende:

Eigene Untersuchung.

Zu meinen Kulturversuchen verwandte ich Endoagarplatten. Ich teilte jede Platte mit zwei zueinander parallelen Linien genauestens in drei Teile ein und strich eine Oese Patientenstuhl in drei Verdünnungen gleichmäßig aus. Hierauf brachte ich die Platten für 24 Stunden in den Brutschrank. Danach legte ich auf jede Platte die Zählkammer (nach Wolffhügel) und begann 3 cm vom oberen Zahlkammerrand (= zwischen der 2. und 3. Verdünnung) die gewachsenen Keime auszuzählen. Um möglichst genau vorzugehen, legte ich von jedem Patienten jedesmal drei Platten an und teilte das gewonnene Ergebnis durch 3. Bei der Auszählung ging ich folgendermaßen vor. Ich unterschied zunachst, wieviel echte Coli und wieviel farblose Kolonien nach 24 Stunden gewachsen waren. Zur Auswertung wurden aber nur solche Kolonien herangezogen, die bei der Differenzierung sich, wenn auch verspätet, als Laktosespalter erwiesen und auch sonst den Anforderungen genügten, die an Arten der Gattung Coli zu stellen sind (siehe Coli-Definition bei Haupt). Da es sich nach meiner Auszählmethode erwies, daß in den meisten Fällen im Zählgebiet ungefähr 200 vollwertige Colli vorhanden waren, so wurde von dieser Zahl im Vergleich zu den nicht vollwertigen farblosen

Kolonien ausgegangen. Zu meinen Versuchen, die ich während der Monate November und Dezember 1936 anstellte, verwandte ich die Stühle von folgenden drei Patienten aus der Inneren Klinik:

1. Fall = Diabetes mit Myocard-Schädigung.
2. Fall = Stauungsleber.
3. Fall = schwerer Diabetes, der gerade das Coma überstanden hatte.

3. **Fall 1:** Vor zehn Jahren wurde bei dem Pat. R. F. Zukker im Harn festgestellt. Er hatte Diät gehalten, aber nicht konstant. Im April 1936 wurde Pat. wegen Diabetes und Myocardschädigung in die Medizinische Klinik eingewiesen; am 28. 5. 1936 Entlassung.

Am 3. 6. 36 kam er wieder in die Klinik: Paralyse des linken Armes und Beines, Myocardschädigung verschlimmert, Stauungsbronchitis, Blut- und Harnzucker stark vermehrt. Kein Aceton, keine Acetessigsäure. Die beginnende Herzinsuffizienz steht jetzt im Vordergrunde.

19. 10. Pat. fühlt sich schlecht, klagt über Atembeschwerden, schlechten Schlaf. Erhält Euphylin und Digipuratum.
22. 10. Befinden und Schlaf ist etwas besser.
29.–31. 10. Pat. erhält statt Evipan Phanodorm, das bei im sehr gut wirkt.
3. u. 4. 11. Felsol, schlechte Wirkung. Atmungsbehinderung, Oppressionsgefühl auf der Brust.
6. 11. Auf Sympatol erhält Pat. Erleichterung und besseren Schlaf.
10. u. 11. 11. Wieder Atembeschwerden. Schlechter Schlaf.
22. 11. Pat. erhält Jodkali.
25. 11. Pat. klagt weiter über verstärkte Atembeschwerden. Da vermutlich ein Zusammenhang mit der Jodkaliapplikation besteht, wird Jodkali abgesetzt. Im Sputum Herzfehlerzellen nicht nachweisbar.
2. 12. Die Atembeschwerden sind sehr erheblich. Pat. glaubt sterben zu müssen. Auf Nitrolingual tritt Linderung der Beschwerden ein.
8. 12. Nitrolingual wie Folinerin bringen ihm Erleichterung, die Kraft im linken Arm nimmt zu.
10. 12. Pat. klagt wieder über Atemnot.
12. 12. Dem Pat. geht es besser, die Atembeschwerden lassen nach.
16. u. 19. 12. Die Atemnot tritt nur noch tagsüber auf, nicht mehr nachts.

25. 12. Dem Pat. geht es sichtlich besser, er kann sogar zeitweise ohne Stock gehen. Die Atembeschwerden wechseln.

Datum	vollwertige Coli	nichtvollwertige Coli
28. 10.	200	5,0
29. 10.	„	6,2
30. 10.	„	4,8
31. 10.	„	5,6
2. 11.	„	5,4
3. 11.	„	4,9
6. 11.	„	3,9
10. 11.	„	4,0
11. 11.	„	—
16. 11.	„	5,7
19. 11.	„	5,9
25. 11.	„	6,6
30. 11.	„	8,0
2. 12.	„	13,0
8. 12.	„	7,7
12. 12.	„	3,9
16. 12.	„	4,0
25. 12.	„	3,7

Auffallend ist hier, wie mit der Verminderung der Herzkraft in der Zeit um den 25. 11. ein Ansteigen der Zahl der nichtvollwertigen Colikolonien einhergeht, die ihren Höhepunkt am 2. 12. findet, wo das während der ganzen Beobachtungszeit schlechteste Allgemeinbefinden des Patienten zu verzeichnen ist. Mit dem Nachlassen der Beschwerden senkt sich die Zahl der nichtvollwertigen Colikolonien.

Fall 2. Pat. K. S. leidet seit 1917 an Angst-, Schwindelgefühl und starken Kopfschmerzen. Er lag mehrere Male in in der Mediz. Poliklinik. Schon 1930 war der Leib angeschwollen. Am 27. 7. 1936 erfolgt die Aufnahme in die Medizinische Klinik.

Diagnose: Myocardschädigung, Dilatatio cordis et aortae, Arhythmia absoluta, rezidivierender Ikterus, Anfälle von Herzasthma, Stauungsleber.

Im August durch Novurit-Behandlung starke Wasserausschwemmung. Digipuratum. Pulsdefizit wurde ausgeglichen. Folinerin für den Kreislauf. Digitalis.

26. 10. Ikterus geht sichtlich zurück. Subjektive Besserung.
3. 11. In den letzten Tagen wieder ein erhebliches Unterschenkelödem, auch Ascites nachweisbar. Subjektiv geht es dem Pat. einigermaßen gut. Im ganzen hat man den Eindruck, daß sich der Zustand langsam verschlechtert.
6. 11. Auf Novurit erfolgt starke Ausschwemmung.
10. 11. Pat. fühlt sich wohl.
14. 11. Noch immer Zeichen von Dekompensation vorhanden; im übrigen weiter subjektives Wohlbefinden.
16. 11. Es geht dem Pat. gut.
24. 11. Leichtes Unterschenkelödem.
29. 11. Das Oedem hat zugenommen, schlechter Schlaf und Stauungshusten.
2. 12. Es besteht ein ziemlicher Ascites.
9. 12. Auf Novurit hin ist die Ausscheidung stärker geworden; der Ascites geht wesentlich zurück.
13. 12. Kein Unterschenkelödem, kein Stauungshusten mehr. Pat. fühlt sich wohl und zufrieden.
16. 12. Durch Novurit starke Ausschwemmung.
19.—23. 12. Die Ausschwemmung hält an, deutliches Nachlassen der Spannung im Bauche. Pat. wird heute entlassen und weiter zur ambulanten Behandlung bestellt.

Datum	vollwertige Coli	nichtvollwertige Coli
27. 10.	200	11,0
28. 10.	„	16,5
29. 10.	„	14,6
30. 10.	„	14,8
3. 11.	„	14,4
5. 11.	„	10,0
6. 11.	„	5,8
10. 11.	„	2,6
12. 11.	„	1,6
16. 11.	„	1,8
19. 11.	„	1,8
23. 11.	„	4,3
25. 11.	„	6,6
30. 11.	„	11,1

Datum	vollwertige Coli	nichtvollwertige Coli
2. 12.	200	10,5
9. 12.	„	5,1
12 12.	„	4,4
14. 12.	„	3,2
16. 12.	„	2,7
19. 12.	„	2,2

Bei diesem Falle zeigt es sich, daß zur Zeit, wenn reichlich Ascites im Körper vorhanden ist, hohe Werte für nichtwertige Coli auftreten, die nach verstärkter Wasserausscheidung absinken. Bei neuerlicher Flüssigkeitsretention steigen sie wieder an und nach Flüssigkeitsabsonderung nnd bei subjektivem Wohlbefinden sinken sie auf auffallend niedrige Werte herab.

Fall 3. Pat. A. B. klagte seit 1935 über Diabetes, starke Gewichtsabnahme, starke Müdigkeit, Durstgefühl. Nie Diät gehalten, meist zu Bett gelegen. Am 29. 10. 36 wird Pat. in die Medizinische Klinik eingewiesen. Diagnose: Diabetes. Aceton und Acetessigsäure +. Am 21. 10. 36 Coma-Beginn, Insulintherapie (Tropfeinlauf). Sympatol, Cardiazol, abwechselnd, Strophantin.

24. 10. Besserung.
27. 10. Herzmittel abgesetzt. Pat. nicht mehr somnolent; er fühlt sich wohl, nur noch schwach.
29. 10. Befinden gut, Alkalireserve wieder normal, strenge Diät u. Insulin
31. 10. Pat. fühlt sich wohl. Schlaf und Appetit gut.
1.—3. 11. Befinden gut. Es fällt aber auf, daß Pat. in letzter Zeit ziemlich viel Flüssigkeit zu sich nimmt.
5. 11. Ein- und Ausfuhr soll kontrolliert werden.
10. 11. Pat. hat starke Knöchelödeme, Blutzucker erhöht. Schlaf und Appetit schlecht.
11. 11. Euphyllin, Oedeme noch stark, Befinden sonst gut.
19. 11. Dem Patienten geht es gut. Oedeme nur noch gering. Er schwitzt nicht mehr so stark wie früher. Die Zuckerwerte sind noch immer erhöht.
23. 11. Dem Pat. geht es relativ gut, die Blutzuckerwerte sinken ab.
28. 11. Pat. klagt über sehr starken Nachtschweiß, sonst fühlt er sich aber wohl.

2. 12. Befinden gut; nur noch Schwächegefühl; Oedeme fast völlig geschwunden; Nachtschweiße noch vorhanden.
7. 12. Keine Schmerzen mehr. Nachtschweiße halten an.
10. 12. Keine Nachtschweiße mehr, keine Schmerzen, subjektives Wohlbefinden.
14.—16. 12. Keine hypoglykämischen Symptome mehr. Schwankungen in der Harnzuckerkurve lassen etwas nach.

Datum	vollwertige Coli	nichtvollwertige Coli
29. 10.	200	5,4
30. 10.	„	3,5
31. 10.	„	3,5
1. 11.	„	3,9
3. 11.	„	5,1
4. 11.	„	6,2
5. 11.	„	7,7
8. 11.	„	8,0
10. 11.	„	8,7
11. 11.	„	10,0
16. 11.	„	8,0
19. 11.	„	7,1
23. 11.	„	6,8
28. 11.	„	6,7
2. 12.	„	5,0
7. 12.	„	7,4
10. 12.	„	4,8
14. 12.	„	3,8
16. 12.	„	3,6

Bei dem Beginn der Untersuchungszeit sind annähernd normale Werte für die nichtvollwertigen Coli vorhanden. Auch hier geht mit Zunahme von Oedem und mit Steigerung der Blutzuckerwerte ein allmähliches Ansteigen der nichtvollwertigen Coli einher, die nach Flüssigkeitsausschwemmung und Absinken der Zuckerwerte wieder an Zahl erheblich abnehmen.

Die vorliegenden Untersuchungen, die zunächst nur angestellt wurden, um methodisch dem Fragenkomplex näherzutreten, haben gezeigt, daß noch eine Reihe von Problemen auf die Bearbeitung wartet. Rückschlüsse sollen vorerst nicht

gezogen werden. Es erscheint notwendig, die durch die Untersuchung aufgeworfene Frage einer gesonderten Bearbeitnng zu unterziehen, wobei die klinischen Interessen in gleicher Weise wie die bakteriologisch-systematischen Erkenntnisse zu berücksichtigen sind.

Zusammenfassung.

In dieser Arbeit wurde davon ausgegangen, zuerst die im menschlichen Darme fast regelmäßig erscheinenden Bakterien — Kokken, nichtsporenbildende Stäbchen, sporenbildende Stäbchen — einer kurzen, übersichtlichen Besprechung zu unterziehen. Insbesondere wurde versucht, das zum Teil unklare, zum Teil sich erheblich widersprechende Coli-Schrifttum einer Sichtung zu unterziehen, und vor allem die Stämme, die unter der Bezeichnung „Paracoli", „Intermedius" usw. bekanntgegeben sind, begriffsmäßig zu erfassen. Aus den einzelnen Arbeiten ist ersichtlich, daß zwischen den Angehörigen der Gattung Coli (Escherichia) zusammen mit den verspätet Laktose vergärenden Stämmen („nichtvollwertige Coli") einerseits und den sogenannten „atypischen" Stämmen der Paracoli- und Intermedius-Gruppe andererseits eine scharfe Trennung erfolgen muß. Die Bezeichnung „Paracoli" sollte besser gar nicht angewandt werden, ebenso ergeben die Bezeichnungen „Intermedius", „Imperfektum" usw. keine genaue Begriffsdefinition. Die klarste und eindeutigste Definition für den Begriff „Coli" brachte Haupt (1936). Bei meinen selbstuntersuchten Fällen wurde besonders auf das Vorkommen von vollwertigen und nichtvollwertigen Colikolonien geachtet und beide in einem bestimmten Mengenverhältnis zueinander dargestellt. Auffallend war, daß bei den einzelnen Krankheitsprozessen die Zahl der nichtvollwertigen Colikolonien ab- und anstieg, je nach der jeweiligen Besserung oder Verschlechterung des Zustandes des Patienten.

Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, die im vorstehenden angedeuteten Verhältnisse, unter Berücksichtigung einer exakten systematischen Bestimmung der vorhandenen Keime, einer genauen Überprüfung zu unterziehen.

Zum Schlusse danke ich Herrn Professor Dr. Selter für die freundliche Überlassung des Themas und Übernahme des Referates.

Literatur.

Adam (1923): Jb. Kinderheilk. Bd. 101, S. 295.
Bergey (1923): Manual of determinative bakteriology.
Castellani u. Chalmers: Annales de l'Institut Pasteur. Vol. 34, S. 600. (1920)
Durham (1901): J. exper. Med. 5, S. 353.
Escherich (1885): Fortschr. d. Med.
— (1886): Die Darmbakterien des Säuglings.
Ehrenfest (1896): Arch. f. Hyg. Bd. XXVI.
Germano u. Maurea: Zieglers Beiträge (zit. in Zs. f. Hyg. Bd. 34).
Gilbert u. Lion (1893): Semaine Médicale.
Gilbert (1895): Semaine Médicale.
György (1920): Zbl. f. Bakt. Orig. Bd. 84, S. 321.
Haupt (1936): Ergebn. d. Hyg.
Henneberg (1936): Zbl. f. Bakt. Orig. Bd. 136, S. 41.
Holst (1894): Baumgartens Jahresbericht.
Karpow u. Timakow (1933): Zbl. f. Hyg. Bd. 30, S. 431.
Kristensen, Boylén u. Kjaer (1935): Zbl. f. Bakt. Orig. Bd. 134, S. 318.
Kruse (1931): Einführung in die Bakteriologie.
Lehmann-Neumann (1927): Bakteriol. Diagnostik.
Makowsky (1937): Zbl. f. Bakt. Orig. Bd. 138, S. 194.
Marx (1915): Berl. klin. Wschr.
Massini (1907): Arch. f. Hyg. Bd. 61.
Menzer (1915): Berl. klin. Wschr.
Nissle (1929): Kolle-Kraus-Uhlenhuth: Hdb. d. pathol. Mikroorganismen, 6. Bd.
— (1932): Klin. Wschr. Nr. 37, S. 1456.
Oesterle (1935): Zbl. f. Bakt. Orig. Bd. 134, S. 115.
Park u. Williams (1925): Pathogenic Micro-Organisms.
Radzievsky (1900): Ztschr. f. Hyg. Bd. 34, S. 367.
Schmidt-Straßburger (1910): Die Faeces des Menschen. S. 361.
Sonnenschein (1934): Zbl. f. Bakt. Orig. Bd. 104, S. 365.
Standfuß (1929): Dt. Tierärztl. Wschr.
Tavel u. Lanz (1894): Mitt. a. Klin. u. Med. Inst. d. Schweiz.
Yasuda, S. (1931): Jap. S. exp. Med. 9, S. 365.
Venske (1933/34): Zbl. f. Bakt. Orig. Bd. 130.
Zopf (1885): zit. Haupt, Ergebn. d. Hyg. 1936.

Lebenslauf.

Am 23. September 1912 wurde ich, Erna Elisabeth Lenz, als Tochter des Studienrates Dr. Karl Lenz und seiner Ehefrau Auguste geb. Keller in Wiesbaden geboren. Dort besuchte ich auch die Schule und machte an der Städtischen Studienanstalt im Frühjahr 1932 mein Abitur.

Meine medizinischen Studiensemester verbrachte ich an den Universitäten Marburg, München, Rostock, Jena, Freiburg und Bonn. In Jena bestand ich 1934 das Physikum und im Wintersemester 1937/38 das Medizinische Staatsexamen.